



北海道公立大学法人
札幌医科大学
Sapporo Medical University

SAPPORO MEDICAL UNIVERSITY INFORMATION AND KNOWLEDGE REPOSITORY

Title 論文題目	Mechanism of fibrogenesis in submandibular glands in patients with IgG4-RD (IgG4 関連疾患患者の顎下腺における線維化メカニズム)
Author(s) 著 者	矢島, 諒人
Degree number 学位記番号	甲第 3057 号
Degree name 学位の種別	博士 (医学)
Issue Date 学位取得年月日	2019-3-31
Original Article 原著論文	Journal of Molecular Histology. 2018 Dec;49(6):577-587
Doc URL	
DOI	
Resource Version	Author Edition

学位論文の内容の要旨

報 告 番 号	甲 第 3057 号	氏 名	矢 島 諒 人
<p>論文題名</p> <p>Mechanism of fibrogenesis in submandibular glands in patients with IgG4-RD (IgG4 関連疾患患者の顎下腺における線維化のメカニズム)</p> <p>研究目的</p> <p>IgG4 関連疾患(IgG4-RD)は、諸臓器のリンパ球と IgG4 陽性形質細胞の著しい浸潤と線維化を特徴とする原因不明の疾患であり、その高度な線維化のメカニズムについては未だ不明な点が多い。本研究は、IgG4-RD における顎下腺に高度線維化をもたらすメカニズムを明らかにすることを目的とした。</p> <p>研究方法</p> <p>IgG4 関連疾患、及び正常対象群の患者から手術にて得られた顎下腺から線維芽細胞を分離培養した。顎下腺組織に対して免疫組織学的検討を行い、GeneChip 解析にて遺伝子の網羅的発現解析を行った。得られた結果をもとに ELISA、RT-PCR、western blot、フローサイトメトリーを行い、IgG4-RD 顎下腺由来の線維芽細胞における特異的発現やサイトカインとの相互作用、細胞周期への影響などを正常顎下腺由来の線維芽細胞と比較検討した。</p> <p>研究成績</p> <p>免疫組織化学染色によって、IL-6、IL-18、TSLP、IL-33、MMP1 を発現する線維芽細胞が IgG4-RD 患者由来の顎下腺に多数存在することが示された。IL-6、IL-18、TSLP、IL-33、MMP1、IL-6 の発現や G2/M 期は、IgG4-RD 患者由来の線維芽細胞においてアップレギュレートされていた。NF-κB 阻害剤クルクミンは IL-1β、TNFα、TNFα/TGF-β による IL-6 の産生、分泌の亢進を阻害した。WISP1 はヒト肺線維芽細胞において IL-6 と共にその増殖を媒介することが知られているが、WISP1 は IgG4-RD 由来の線維芽細胞においてより強い発現を認めた。正常顎下腺由来の線維芽細胞において、IL-6 は WISP1 を誘導し、WISP1 は細胞周期における G2/M 期を増加させた。また、クルクミンは TNFα/TGF-β によって誘導される WISP1 を阻害した。これらの結果から IgG4-RD の線維化への NF-κB の関与が考えられた。また、Th2 サイトカインである TSLP、IL-33 もまた IgG4-RD の顎下腺においてアップレギ</p>			

ュレートされていた。

考察・結論

IgG4-RD 患者の顎下腺における線維化は、炎症性サイトカインによる NF- κ B を介した IL-6 および WISP1 誘導の線維芽細胞の増殖に密接に関連する。よって IL-6、WISP1 は IgG4-RD の新規バイオマーカー、治療標的となり得る可能性があると考えられた。

論文審査の要旨及び担当者

(平成 31 年 3 月 31 日授与)

報告番号	甲第 3057 号	氏 名	矢島 諒人
論文審査 担 当 者	主査 教授 高野 賢一	副査	教授 高橋 裕樹
	委員 教授 小島 隆	委員	教授 一宮 慎吾

論文題名	Mechanism of fibrogenesis in submandibular glands in patients with IgG4-RD (IgG4 関連疾患患者の顎下腺における線維化メカニズム)
<p>結果の要旨</p> <p>IgG4-RD の顎下腺における線維化が、炎症性サイトカインによる NF-κB を介した IL-6 および WISP1 によって誘導された線維芽細胞の増殖に密接に関連することを示した。IL-6、WISP1 は IgG4-RD の新規バイオマーカー、治療標的となり得る可能性があると考えられた。</p> <p>また、TSLP、IL-33、および IL-18 が、IgG4-RD 顎下腺由来の線維芽細胞において発現が増加していること、更には IL-33 が炎症性サイトカインによって NF-κB を介して誘導されることを見出した。これらの結果は、線維芽細胞由来の IL-18 や IL-33 が Th2 活性化を介して IgG4-RD の病因に寄与している可能性があることを示唆していると考えた。</p> <p>以上の報告をもって博士（医学）の学位授与に値すると審査委員全員に認められた。</p>	